



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 septembre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	CELLOSORB Ag, URGOTUL Ag, URGOTUL DUO Ag , pansements à l'argent
Modèles et références:	Cf. page 2
Demandeur :	Laboratoires URGO
Fabricant :	Laboratoires URGO
Données disponibles :	Le dossier est argumenté par un essai randomisé réalisé en ouvert sur 102 patients ayant un ulcère de jambe, comparant un traitement séquentiel utilisant URGOTUL Ag pendant 4 semaines, suivi d'URGOTUL pendant 4 semaines, à URGOTUL seul utilisé pendant 8 semaines. Dans tous les cas les pansements étaient maintenus en place par un pansement absorbant et une bande, et les patients devaient porter une compression efficace laissée à la convenance de l'investigateur (monocouche ou multicouche). Le critère de jugement principal est la réduction de la surface de l'ulcère traité à 8 semaines (en cm² de ré-épithélialisation et en %). Au terme du suivi il existe une différence significative sur ce critère en faveur du groupe URGOTUL Ag. Le critère de jugement principal a un intérêt clinique et le choix du groupe contrôle est pertinent pour juger l'intérêt d'un pansement à l'argent.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique de URGOTUL Ag, URGOTUL DUO Ag et CELLOSORB Ag dans certains ulcères de jambe - l'intérêt de santé publique des pansements, compte tenu de la gravité, la fréquence et l'impact des pathologies concernées
Indications :	Traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.
Eléments conditionnant le SA :	- Conditions de prescription et d'utilisation : - Spécifications techniques : - Application à renouveler tous les 1 à 3 jours sur une plaie préalablement nettoyée. - Traitement de 4 semaines avant relais par un pansement neutre (ne libérant pas d'ions argent). - Néant.
Amélioration du SA :	ASA IV par rapport aux pansements ne libérant pas d'ions argent
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Population cible :	La population cible ne peut être déterminée avec précision. Une fourchette large comprise entre 19.000 et 150.000 personnes par an est proposée par la Commission.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription par nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Urgotul Ag	Taille	Nombre / boîte	Code URGO	Code ACL
	10cm x 12cm	16	507634	436.969.9
	15cm x 20cm	16	507628	436.970.7
Urgotul Duo Ag	Taille	Nombre / boîte	Code URGO	Code ACL
	10cm x 12cm	16	-	-
	15cm x 20cm	16	-	-
Cellosorb Ag	Taille	Nombre / boîte	Code URGO	Code ACL
	10 x 12 cm	16	508293	442.933.2
	15 x 20 cm	10	508290	442.934.9

■ Conditionnement

Pansements stériles emballés individuellement, conditionnés en boîte.

■ Applications

La demande concerne l'indication suivante : Traitement des plaies chroniques présentant des signes inflammatoires locaux du fait d'une colonisation bactérienne importante.

Relais par un pansement « neutre » lorsque la plaie ne présente plus de signes inflammatoires.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription par nom de marque.

Les pansements CELLOSORB Ag sont pris en charge par l'intermédiaire de la description générique en vigueur des pansements hydrocellulaires.

Les pansements URGOTUL Ag et URGOTUL DUO Ag peuvent être pris en charge sous la description générique en vigueur des pansements hydrocolloïdes, du fait de la présence de carboxyméthylcellulose, mais ne sont pas commercialisés en France à la date de cet avis.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical de classe III, notification par BSI (0086), Royaume-Uni.

■ Description

- URGOTUL Ag : pansement de type interface composé de la matrice non occlusive « TLC Ag », constituée d'une trame textile imprégnée d'une formulation polymérique (associant carboxyméthylcellulose, vaseline, paraffine, antioxydant, polymère de cohésion, agent mouillant et sulfate d'argent)
- URGOTUL Duo Ag : pansement absorbant associant la matrice non occlusive « TLC Ag » au contact de la plaie et une compresse non tissée, pouvant éviter l'utilisation d'un pansement secondaire
- CELLOSORB Ag : pansement de type hydrocellulaire réalisé en associant la matrice non occlusive « TLC Ag » au contact de la plaie à une mousse de polyuréthane expansé dite « super-absorbante » et un support semi-perméable adhésif

■ Fonctions assurées

Action : recouvrement de plaies (aiguës ou chroniques) exsudatives, avec maintien d'un environnement humide au niveau de la plaie ; libération d'ions argent.

■ Acte ou prestation associée

Actes infirmiers (nomenclature NGAP) :

TITRE XII. - ACTES PORTANT SUR LE MEMBRE INFÉRIEUR
CHAPITRE I. - CUISSE JAMBE
Pansements des ulcères de jambes (déterSION, épluchage et régularisation de la lésion) avec maximum de deux pansements par semaine
TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS
CHAPITRE I. - SOINS DE PRATIQUE COURANTE
Article 2. - Pansements courants
...
Autre pansement
Article 3. - Pansements lourds et complexes, nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse
Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle.
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²
Pansement d'amputation nécessitant détersion, épluchage et régularisation
Pansement de fistule digestive
Pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses
Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation
Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons
Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

1.1.1 Rappel de l'avis de la commission du 7 mars 2007

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) a examiné les indications de l'ensemble des pansements inscrits au remboursement et proposé dans son avis du 7 mars 2007 des modifications de la LPPR¹. Au vu des données disponibles la CEPP a recommandé de réserver l'inscription par description générique sur la LPPR aux pansements primaires et secondaires exempts de composants ou substances ajoutés possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique.

Pour les pansement à l'argent la CEPP a ainsi prévu d'examiner individuellement les demandes d'inscription par nom de marque, au vu de données justifiant le service attendu dans les indications revendiquées par le fabricant.

1.1.2 Données spécifiques

Le dossier est argumenté par un essai² randomisé réalisé en ouvert sur 102 patients ayant un ulcère de jambe, comparant un traitement séquentiel utilisant URGOTUL Ag pendant 4 semaines, suivi d'URGOTUL pendant 4 semaines, à URGOTUL seul utilisé pendant 8 semaines. Dans tous les cas les pansements étaient maintenus en place par un pansement américain et une bande, et les patients devaient porter une compression efficace laissée à la convenance de l'investigateur (monocouche ou multicouche). Les critères d'inclusion étaient :

- plaies ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant ;
- index de pression systolique (IPS) > 0.8 et ancienneté de la plaie comprise entre 3 et 24 mois, avec une surface est comprise entre 5 cm² et 40 cm².

Le critère de jugement principal était la réduction de la surface de l'ulcère traité (en cm² de ré-épithélialisation et en %) à 8 semaines.

Les pansements étaient renouvelés en moyenne tous les deux jours. Au terme des 8 semaines de suivi il y avait une différence significative sur le critère principal en faveur du groupe URGOTUL Ag (cf. annexe).

La Commission note les éléments suivants :

- le critère de jugement principal (réduction de la surface) a un intérêt clinique
- le choix du groupe contrôle est pertinent pour juger l'intérêt d'un pansement à l'argent (version sans argent du pansement) ;
- la méthodologie est acceptable, mais il existe des doutes sur la qualité de la randomisation (méthode de randomisation non centralisée et groupes non comparables à l'inclusion, en termes de caractéristiques des plaies) et il manque une procédure d'évaluation en double insu (l'objectivité de la mesure n'est pas garantie par la seule analyse planimétrique automatisée) ;
- les critères d'inclusion sont peu prédictifs d'une évolution vers l'infection/surinfection (à l'exception de l'odeur de la plaie); cette étude n'est donc pas conçue pour évaluer l'effet du dispositif en termes de prévention ou de contrôle de l'infection ;
- il n'existe pas de données de haut niveau sur la valeur prédictive d'autres facteurs, et en particulier celle des mesures de la colonisation bactérienne ;
- le niveau de preuve est intermédiaire.

¹ Haute Autorité de Santé. Evaluation des pansements primaires et secondaires : révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

² Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML et al. Wounds 2008; 20(6):158-166

Au total, malgré les limites méthodologiques de cette étude, la Commission considère que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation est favorable à l'utilisation du dispositif dans le cadre d'un traitement séquentiel des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, répondant aux critères d'inclusion de l'étude clinique.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies dépend de l'état de la plaie et de leur étiologie (compression pour les ulcères veineux, support diminuant la pression et/ou décharge dans les escarres, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique, etc...).

L'objectif des soins locaux est de protéger la plaie et de contrôler son micro-environnement. Cet objectif est illustré par les caractéristiques du « pansement idéal »³ :

- élimine l'excès d'exsudat et les toxines
- maintient une humidité élevée à la surface de la plaie
- permet les échanges gazeux
- procure une isolation thermique
- protège contre la surinfection
- ne contient ni particules, ni éléments toxiques
- ne cause aucun traumatisme lors de son retrait

Dans son avis du 7 mars 2007, en se fondant sur des données de la littérature et d'un consensus formalisé d'experts, la CEPP a proposé l'utilisation des types de pansements suivants :

Indications		Pansements
Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Traitement non séquentiel	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates Hydrogels
	Aiguë	<i>Aucun en particulier : voir pansements sans distinction de phase</i>
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces Hydrocellulaires
	Aiguë	<i>Aucun en particulier : voir pansements sans distinction de phase</i>
Epidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces
Cas particuliers	Etiologie	
Peau fragile	Maladies bulleuses	Interfaces
Prévention de l'infection	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de pansement spécifique reconnu à ce jour</i>
Plaie infectée	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de pansement spécifique reconnu à ce jour</i>
Plaie hémorragique	Toutes, et toujours la prise de greffe	Alginates
Plaie malodorante	Cancers (ORL, peau et sein principalement)	Au charbon activé

Certaines plaies chroniques sont inflammatoires, très exsudatives et douloureuses. Le pansement URGOTUL Ag a montré son efficacité dans les ulcères de jambe ayant certaines de ces caractéristiques, dans le cas d'un traitement séquentiel (traitement initial de 4 semaines par

³ Turner TD. Hospital usage of absorbent dressings. Pharma J, 1979, 222, 421-426.

URGOTUL Ag avant la reprise d'un traitement conventionnel par hydrocellulaire ou interface, en stade de bourgeonnement).

Ce résultat est extrapolable à URGOTUL DUO Ag et CELLOSORB Ag, dans la mesure où ces pansements ajoutent des éléments et fonctionnalités à URGOTUL Ag sans modifier la partie du pansement au contact direct de la plaie. Ces fonctionnalités visent à réaliser de manière plus aisée le pansement secondaire ou même à le supprimer dans certains cas, suivant l'appréciation du prescripteur. En effet, entre autres facteurs, le choix du pansement le plus adapté dépend de la capacité d'absorption recherchée et des contraintes de réalisation du pansement secondaire.

En conclusion, les pansements URGOTUL Ag, URGOTUL DUO Ag et CELLOSORB Ag ont une place dans la prise en charge des ulcères de jambe. Ils répondent à un besoin déjà couvert par les pansements hydrocellulaires et interfaces.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des plaies aiguës et chroniques est lié à leurs caractéristiques (surface, profondeur, durée d'évolution), aux risques d'évolution défavorable (risque infectieux, risque cicatriciel) et aux pathologies ou facteurs associés (diabète, ischémie, immobilisation...).

Les plaies non compliquées ne mettent pas en jeu le pronostic vital mais altèrent, notamment lorsqu'elles sont chroniques, la qualité de vie. Certaines plaies et notamment les brûlures laissent des cicatrices pouvant être une source de problèmes psychologiques et/ou relationnels.

Les complications infectieuses des plaies sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

Dans la majorité des cas les plaies aiguës et chroniques ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les plaies infectées peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La chronicité des plaies et l'aspect des cicatrices peuvent entraîner une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Aucune donnée française n'ayant été retrouvée, l'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe repose sur des données internationales. Les résultats issus de ces études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997⁴. Dans cette analyse, la prévalence dans la population générale serait comprise entre 0,10 et 0,80%, ce qui, extrapolé à la population française, représenterait de 63.000 à 502.000 personnes.

2.3 Impact

La prise en charge des plaies chroniques et aiguës présente un intérêt pour la santé publique, compte-tenu du caractère de gravité et/ou de la fréquence des pathologies concernées.

Les pansements ont un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité, la fréquence et l'impact des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service attendu des pansements URGOTUL Ag, URGOTUL DUO Ag et CELLOSORB Ag est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

⁴ D'après l'intervention du Pr Bégaud. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Vénereol 2002 ; 126 : 1225-1226

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales
Sans objet.
- Modalités d'utilisation et de prescription
 - Application à renouveler tous les 1 à 3 jours sur une plaie préalablement nettoyée.
 - Traitement de 4 semaines avant relais par un pansement neutre (ne libérant pas d'ions argent).

Amélioration du Service Attendu

Dans le cas d'une utilisation séquentielle sur des ulcères de jambe, les données cliniques montrent une réduction de surface de la plaie significativement plus importante à 8 semaines après utilisation de URGOTUL Ag pendant 4 semaines suivi de URGOTUL pendant les 4 semaines suivantes par rapport à l'utilisation de URGOTUL ne libérant pas d'ions argent pendant 8 semaines consécutives (voir annexe).

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu mineure (niveau IV) des pansements URGOTUL Ag, URGOTUL DUO Ag et CELLOSORB Ag par rapport aux pansements ne libérant pas d'ions argent.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription :

5 ans

Population cible

Les données épidémiologiques disponibles étant le plus souvent de faible qualité (cf. chapitre 2.2), elles entraînent des incertitudes concernant l'estimation de la population cible des pansements. Entre 63.000 à 502.000 personnes par an seraient atteintes d'ulcères de jambe en France. En faisant l'hypothèse que 30% des ulcères de jambe ont un caractère inflammatoire (avis d'expert), la population cible peut être estimée dans une fourchette large comprise entre 19.000 et 150.000 personnes par an.

La population cible des pansements URGOTUL Ag, URGOTUL DUO Ag et CELLOSORB Ag ne peut être déterminée avec précision. Une fourchette large comprise entre 19.000 et 150.000 personnes par an est proposée par la Commission.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML et al. The role of a silver releasing lipido-colloïd contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting a heavy bacteria colonization: results of a randomized controlled study. Wounds 2008; 20(6):158-166				
Type de l'étude	Etude contrôlée et randomisée réalisée en ouvert				
Date et durée de l'étude	2004-2006				
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques menées pendant une durée de huit semaines, dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte, à risque de surinfection.				
METHODE					
Critères d'inclusion	Patients ayant un ulcère de jambe, avec au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant. Ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse (indice de pression systolique > 0.8) dont l'ancienneté est comprise entre 3 et 24 mois et dont la surface est comprise entre 5 cm² et 40 cm².				
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique, réalisée en France (24 centres).				
Produits étudiés	- Groupe traitement : pansement URGOTUL Ag (10x12) pendant les 4 premières semaines puis pansement Urgotul (10x10) pendant les 4 semaines suivantes. - Groupe contrôle : pansement Urgotul seul, pendant une durée de 8 semaines. - Les patients devaient porter une compression efficace laissée à la convenance de l'investigateur (monocouche ou multicouche).				
Critère de jugement principal	Réduction de surface de l'ulcère traité (en cm² de ré-épithélialisation et en %) au terme de la 8 ^{eme} semaine de traitement.				
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Pourcentage de patients présentant à S8 une réduction de surface supérieure ou égale à 30 % et 40 % de la surface initiale, - Evaluation clinique de la plaie (signes cliniques de colonisation critique / score clinique sur 5⁵), état de la peau péri-lésionnelle, - Tolérance locale, - Acceptabilité, évaluée par le personnel paramédical (caractéristiques des soins) et par le patient (évaluation de la douleur lors des changements du pansement et entre deux pansements), - Fréquence des changements de pansements.				
Taille de l'échantillon	102 patients inclus (échantillon calculé à l'avance : 96 patients minimum)				
Méthode de randomisation	Par blocs de 4 (enveloppes scellées)				
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter (ITT), complétée par une analyse statistique en per protocole (PP).				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	99 patients analysés en ITT, 91 patients analysés en PP. Huit patients sur 52 inclus dans le groupe traité et 21/50 sujets inclus dans le groupe contrôle ont arrêté prématurément l'étude pour une autre raison qu'une réépidermisation complète.				
Durée du suivi	8 semaines				
Critère principal		Pansement à l'argent (n=51)	Contrôle (n=48)	p	Différence (IC95%) (recalculée)
	Surface initiale (cm²) moyenne ± ET [min ; max] médiane	22.35 ± 20.45 [3.11 ; 119.90] 16.30	17.53 ± 14.41 [4.89 ; 73.49] 12.65	-	
	Réduction de surface absolue (cm²) à 4 semaines	-6.47± 13.41 [-86.44; 12.35] -4.18	-1.25 ± 8.98 [-26.51; 17.62] -1.06	-	
	Réduction de surface absolue (cm²) à 8 semaines	-8.13 ± 16.33 [-96.90; 29.66] -5.89	-1.01 ± 11.94 [-48.75 ; 23.60] -0.83	0.002	
	Réduction de la plaie (%) à 4 semaines	-28.1 ± 36.7	-8.6 ± 54.6	-	-19.5 [-37,9 -1.04]
	Réduction de la plaie (%) à 8 semaines	-36.6 ± 48.8	-6.2 ± 80.2	0.036	-30.4 [-56.7 -4.09]

⁵ Parmi les 5 signes suivants : douleur, érythème péri-lésionnel, oedème, plaie malodorante, exsudat abondant.

Remarques méthodologie	Le groupe contrôle est pertinent (version sans argent du pansement). Le critère de jugement principal (réduction de la surface) a un intérêt clinique. La méthodologie est acceptable, mais : - Il existe un doute sur la qualité de la randomisation (groupes non comparables à l'inclusion en termes de caractéristiques des plaies) - Il n'y a pas d'évaluation en double insu (objectivité de la mesure non garantie, malgré l'analyse planimétrique automatisée) - Les critères d'inclusion sont peu prédictifs de l'évolution de la plaie vers une infection ou une surinfection Etude de niveau de preuve intermédiaire.
------------------------	---